UNIVERSITÉ PAUL SABATIER TOULOUSE
U.E.R. DES SCIENCES MEDICALES

ANNÉE 1974-1975 *THÈSE No19*

Survenue d'une anémie de Biermer au cours de l'évolution d'une maladie de Vaquez

THESE

POUR LE DOCTORAT D'ETAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement en Octobre 1974

par

Claude TUCAT

Membres du Jury

MM. J. MONNIER *Président*

R. BIERME
Y. LE TALLEC
J. PRIS
Assesseurs

J. CORBERAND *Suppléant*

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER TOULOUSE
U.E.R. DES SCIENCES MEDICALES

ANNÉE 1974-1975 *THÈSE No19*

Survenue d'une anémie de Biermer au cours de l'évolution d'une maladie de Vaquez

THESE

POUR LE DOCTORAT D'ETAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement en Octobre 1974

par

Claude TUCAT

Membres du Jury

MM. J. MONNIER	*Président*
R. BIERME, Y. LE TALLEC, J. PRIS	*Assesseurs*
J. CORBERAND	*Suppléant*

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PAUL SABATIER

Président de l'Université	M. LARENG
1e Vice-Président	M. MATHIS
2e Vice-Président	M. MARTIN

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

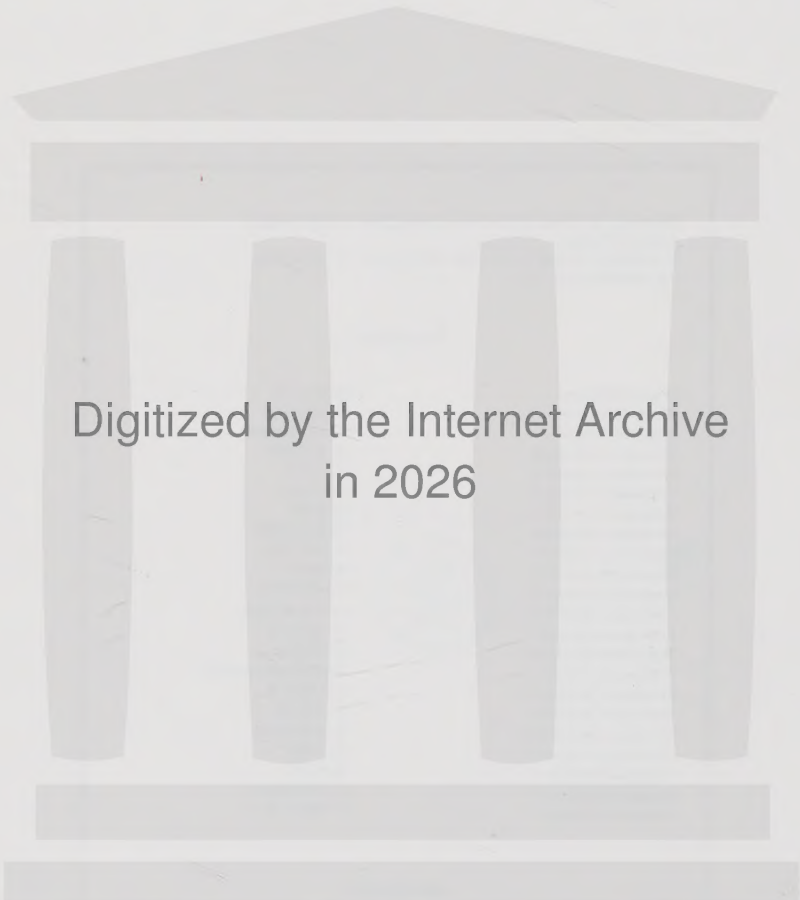
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales Toulouse-Purpan	M. BOLLINELLI
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales Toulouse-Rangueil	M. ENJALBERT

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. CALVET
Doyen honoraire	M. BRUSTIER
Doyen honoraire	M. LAZORTHES
Professeur honoraire	M. VALLOIS
Professeur honoraire	M. TAPIE
Professeur honoraire	M. DELAS
Professeur honoraire	M. RISER
Professeur honoraire	M. BUGNARD
Professeur honoraire	M. VINCENT
Professeur honoraire	M. MOREL
Professeur honoraire	M. BOUISSET
Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	M. FABRE P.
Professeur honoraire	M. JAHIER
Professeur honoraire	M. SENDRAIL
Professeur honoraire	M. PONS
Professeur honoraire	M. SOREL
Professeur honoraire	M. PLANQUES
Professeur honoraire	M. MARQUES

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique	M. DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale	M. GEDEON	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMOUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	M. PASQUIE	Purpan
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologie	M. FICAT	Rangueil
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Rangueil
Cliniques des Maladies Cutanées et Syphilitiques	M. BAZEX	Purpan
Clinique des Maladies des Voies urinaires	M. LHEZ	Rangueil
Clinique des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile A	M. DALOUS	Purpan


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549602_0002

Médecine Interne	M. LE TALLEC	Rangueil
Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan
Ophtalmologie	M. BEC	Purpan
Médecine Générale	M. ARLET	Rangueil
Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO J.	Purpan

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.B.	Purpan
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan
Carcinologie	M. ESTRADE	Purpan
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Générale	M. ESCAT J.	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Infantile	M. GAUBERT	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil
Médecine Interne	M. FEDOU R.	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique	M. UTHEZA	Purpan
Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Physiologie	M. GERAL	Rangueil
Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Radiologie	M. COMBES	Purpan

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogénèse	M. BECUE	Rangueil
Anatomie Pathologique	M. RUMEAU J.L.	Rangueil
Anesthésiologie	M. VIRENQUE C.	Rangueil
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil
Cancérologie	M. CARTON M.	Rangueil
Cardiologie	M. BERNADET	Rangueil
Cardiologie	M. BOUNHOURE	Rangueil
Chirurgie Générale	M. GOUZI	Rangueil

Clinique Médicale Infantile B	M. REGNIER	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G.	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GERAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Rangueil
Clinique Stomatologique et Chirurgie Maxillo-faciale	M. CADENAT	Rangueil
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI	Rangueil
Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale	M. CLAUX	Rangueil
Clinique de Pneumo-phtisiologie	M. DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE R.	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES	Purpan
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique	M. FABRE J.	Purpan
Anatomie Appliquée	M. JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Bactériologie et Virologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B	M. BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL	Rangueil
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE P.	Purpan
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Rangueil
Embryologie Générale	M. BROUSSY J.	Purpan
Hématologie	M. BIERME	Rangueil
Histologie	M. BIMES	Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	M. DENARD	Purpan
Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER	Purpan
Immunologie	M. DUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail	M. GREZES-RUEFF	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DAMBRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	M. BOULARD	Purpan
Pathologie Médicale	M. RIBAUT	Purpan
Physiologie	M. BESSOU	Purpan
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISSET	Rangueil
Séméiologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE J.	Purpan
Thérapeutique	M. DARNAUD	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. BOUISSOU	Rangueil
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Dermatologie-Vénéréologie	M. DUPRE	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. PLANEL	Purpan
Neurologie et Neuro-Psychologie	M. RASCOL	Purpan
Physiologie et Pharmacologie	M. MONTASTRUC	Purpan
Pneumo-Phtisiologie	M. MIGUERES	Rangueil

Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER G.	Rangueil
Hépato-gastro-entérologie	M. PASCAL	Purpan
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Purpan
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	M. COLOMBIES	Purpan
Médecine Interne	M. GALINIER	Purpan
Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Néphrologie	M. CONTE J.	Purpan
Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.	Rangueil
Neurologie	M. GUIRAUD-CHAUMEL	Purpan
O.R.L.	M. LACOMME	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique et Reconstructive	M. GAY	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. BARTHE Ph.	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. GHISOLFI	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-phtisiologie	M. ALBAREDE J.L.	Purpan
Pneumo-phtisiologie	M. JOVER	Rangueil
Physiologie	M. BESOMBES	Purpan
Psychiatrie	M. MORON	Rangueil
Radiologie	M. MANELFE	Rangueil
Radiologie	M. PUTOIS	Purpan
Rhumatologie	M. FOURNIE A.	Purpan
Rééducation Fonctionnelle et Hydrologie	M. FABIE	Rangueil
Stomatologie		
Thérapeutique, Réanimation Médicale	M. SALVADOR	Purpan
Urologie	M PONTONNIER F	Purpan

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan
Pathologie Experimentale	M. GLEIZES	Purpan
Obstétrique	M ESPAGNO G.	Rangueil

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université	M PRINEAU

Je dédie cette thèse :

- A ma FEMME

- A mes PARENTS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. MONNIER

Professeur d'Hygiène et Médecine Sociale
Médecin des Hôpitaux
Directeur de l'U. E. R. des Sciences Médicales
Toulouse-Purpan

Vous nous faites le grand honneur d'accepter la Présidence de cette thèse.
Veuillez trouver ici l'expression de toute notre respectueuse reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur R. BIERME

Professeur d'Hématologie
Biologiste des Hôpitaux
Chef de Service au Centre de Transfusion
Sanguine d'hématologie et de génétique
humaine

Nous vous remercions vivement de
l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger ce travail.
Soyez assuré de notre respectueuse
gratitude.

Monsieur le Professeur Y. LE TALLEC

Professeur de Médecine Interne
Médecin des Hôpitaux

En témoignage de notre reconnaissance
pour l'enseignement dont vous nous
avez fait bénéficier, et pour l'honneur
que vous nous faites en acceptant de
juger cette thèse.

Monsieur le Docteur J. PRIS

Chef de Clinique et Assistant des Hôpitaux
Chargé de cours à la faculté

qui nous inspira le sujet de cette thèse et nous prodigua ses précieux conseils.
Nous le prions de bien vouloir accepter l'expression de notre profonde reconnaissance pour la bienveillance et l'amitié qu'il nous a toujours témoigné.

Monsieur le Docteur J. CORBERAND

Assistant d'Université
Assistant des Hôpitaux
Chargé de cours à la faculté

Vous avez accepté très spontanément de siéger à notre jury de Thèse.
Nous vous en remercions et vous exprimons notre vive gratitude.

I - INTRODUCTION

II - OBSERVATION : Maladie de Vaquez suivie par une anémie de Biermer.

III - COMMENTAIRES :

- maladie de Vaquez précédant l'anémie de Biermer.
- anémie de Biermer précédant la maladie de Vaquez.
- relations entre tuberculose splénique et maladie de Vaquez.
- hypothèses physiopathologiques permettant d'expliquer la succession de la polyglobulie essentielle et de l'anémie pernicieuse.

IV - CONCLUSION

V - BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

L'association d'une anémie de Biermer et d'un syndrome myéloprolifératif n'est nullement exceptionnelle ; de nombreux cas ont été publiés ces dernières années.

Dans la majorité des descriptions, l'anémie pernicieuse précède la polyblobulie. Nous avons observé un malade qui a présenté une maladie de Vaquez suivie par une anémie de Biermer.

Il nous semble intéressant de rapporter ce nouveau cas d'association d'anémie pernicieuse et de polyblobulie, car la connaissance de telles observations a un intérêt diagnostique certain en pratique médicale.

Malheureusement, aucun argument original ne peut être fourni afin de résoudre les problèmes pathogéniques soulevés par la succession de ces deux syndromes.

OBSERVATION

Survenue d'une anémie de Biermer, au cours de l'évolution d'une maladie de Vaquez.

PRINCIPALES ETAPES :

1 - Janvier 1972 : découverte de la polyglobulie ; on évoque le diagnostic de tuberculose splénique.

2 - Novembre 1972 : nouvelle poussée de la polyglobulie ; on porte le diagnostic de maladie de Vaquez.

3 - Février 1973 : découverte d'une anémie s'apparentant à une anémie de Biermer.

4 - Septembre 1973 : reprise évolutive de la maladie de Vaquez et traitement par le Phosphore 32.

1 - L'histoire clinique de Monsieur Aub... L., âgé de 76 ans, commence début Janvier 1972 par de petits troubles vasculaires cérébraux (aphasie transitoire) et par une phlébite du membre inférieur droit.

Son médecin traitant découvre à cette occasion, un hémogramme très anormal :

- GR : 7 000 000 / mm^3
- GB : 14 000 / mm^3

Le malade est alors confié au service de Clinique Médicale Sud (Secteur d'Hématologie) à l'Hôpital Purpan.

Les antécédents de ce gersois, boulanger en retraite, révèlent une invalidité à 90 % pour :

- séquelles d'intervention de périviscérité coeco-appendiculaire
- séquelles d'orchi-épididymite bilatérale
- un scléro-emphysème pulmonaire avec cortico-pleurite apicale droite et opacité sous-claviculaire d'origine vraisemblablement bacillaire.

Chez cet homme, très asthénique, on est d'emblée frappé par son facies vultueux et érythrosique ; son nez est le siège d'une lésion érythémato-papuleuse semblable à celle d'un lupus tuberculeux.

On trouve par ailleurs :

- une splénomégalie palpable, débordant de trois travers de doigts le rebord costal,

- une hépatomégalie légèrement douloureuse et de consistance ferme, avec débord sous-costal de deux travers de doigts.

Le reste de l'examen est normal.

Les examens complémentaires donnent les renseignements suivants :

* HEMOGRAMME (1er Mars 1972)

- GR : 6 800 000
- Hb : 19,2 g
- VGM : 89 μ^3
- Ht : 61 %
- CGM : 31 %
- Réticulocytes : 27 000
- Plaquettes : 326 000
- GB : 12 000
- Polynucléaires neutrophiles : 96 %
- Lymphocytes : 1 %
- Monocytes : 3 %

* VITESSE DE SEDIMENTATION

- 2 à la 1ère heure

- 25 à la 2ème heure

* MASSE SANGUINE

- volume sanguin total : 4012 ml pour un volume théorique de 3021 ml,

- volume globulaire : 3450 ml pour un volume théorique de 1442 ml.

* MYELOGRAMME

On obtient une moelle dense avec :

- lignée granulocytaire : 73,6 %

- lignée érythroblastique : 18,8 %

- éléments non myéloïdes : 7,6 %

- mégacaryocytes nombreux et polymorphes

* CARYOTYPE

La recherche d'un chromosome Philadelphie reste négative.

* L'ETUDE DES GAZ DU SANG montre :

- ph : 7,45

- Pa O_2 : 79 mm Hg

- Pa CO_2 : 37 mm Hg

- Sa O_2 : 95,5 %

* L'ELECTROCARDIOGRAMME ne décèle pas de modification de l'axe électrique du coeur, ni de dextrorotation sur les précordiales.

* UNE UROGRAPHIE INTRA-VEINEUSE ne montre pas de néoplasie rénale.

* LES TESTS HEPATIQUES sont parfaitement normaux.

L'absence d'hypoxie, d'altération des tests hépatiques et de modification des images rénales font penser à une polyglobulie essentielle. Mais l'existence d'antécédents bacillaires probables, importants et répétés font craindre dans un premier temps une bacillose splénique avec polyglobulie secondaire.

C'est pourquoi ce malade va recevoir durant deux mois :

- Isoniazide : 3 cp à 150 mg/j

- Rifampicine : 2 gélules/j

Il est également effectué une saignée de 200 cm^3 chaque semaine pendant les deux premiers mois et tous les quinze jours lors du troisième mois ; cela sous contrôle hématologique.

Trois mois plus tard, il est revu en consultation. Son état général s'est amélioré ; l'asthénie

a pratiquement disparu, mais l'hépatomégalie et la splénomégalie restent inchangées.

La formule numération sanguine montre des globules rouges à 5 500 000 avec un hématocrite à 48 %. On décide alors de continuer les saignées en les espaçant.

2 - Pourtant au mois de Novembre 1972 il est à nouveau hospitalisé pour accident vasculaire cérébral et phlébite du membre inférieur gauche.

A l'examen on note :

- une hémiplégie droite avec aphasie et signe de Babinski à droite

- une thrombophlébite du membre inférieur gauche remontant au-dessus de l'arcade crurale.

Résultats de l'hémogramme (7. 11. 1972) :

- GR : 6 000 000
- Hb : 17,2 g
- VGM : 90 μ^3
- Ht : 54 %
- CGM : 31,5 %
- Plaquettes : 260 000

- GB : 8 7000 avec

  . polynucléaires neutrophiles 93 %

  . lymphocites : 6 %

  . monocytes : 1 %

Devant la persistance de la polyglobulie, malgré le traitement antituberculeux entrepris, on élimine la possibilité de tuberculose splénique et on porte le diagnostic de maladie de Vaquez.

Après guérison de sa phlébite, le malade quitte le service avec comme traitement des vaso-dilatateurs cérébraux et des anticoagulants per os ; la maladie de Vaquez entre alors dans une phase de rémission.

3 - Au mois de Février 1973, soit un an exactement après la première hospitalisation et à distance de toute thérapeutique, la polyglobulie de Mr Aub... L., va évoluer de façon surprenante.

Progressivement, il ressent à nouveau une asthénie importante et tenace ; en même temps, son

érythrose faciale s'efface pour laisser place à une pâleur intense. Un hémogramme s'avère très pathologique et motive une nouvelle hospitalisation :

- GR : 3 100 000
- Hb : 9,4 g
- GB : 5 800 avec :

PN N. : 81 %

PN B. : 4 %

L : 13 %

Mc : 2 %

La vitesse de sédimentation sanguine a considérablement augmenté par rapport aux contrôles précédemment effectués. Elle s'élève à 64 mm à la 1ère heure et 105 mm à la 2ème heure.

A l'examen clinique, on remarque :

- une importance pâleur s'accompagnant de décoloration des muqueuses avec absence de subictère conjonctival,

- une dyspnée de décubitus,

- l'examen digestif révèle :

. une anoréxie, sans amaigrissement notable,

. des sensations dyspeptiques,

. une stéatorrhée d'apparition récente, résistant au traitement,

. la rate demeure palpable, le bord antérieur crênelé peut être perçu à bouts de doigts ; le volume de cette splénomégalie semble avoir diminué par rapport aux examens précédents,

. l'hépatomégalie reste identique,

. par ailleurs, on ne trouve pas de langue dépapillée.

- l'examen cardio-vasculaire ne présente aucun trouble : le rythme cardiaque, très régulier, ne s'accompagne pas de crises de palpitations ; l'auscultation ne décèle aucun souffle anémique.

- du point de vue neurologique, l'examen s'avère parfaitement normal, en particulier la sensibilité profonde n'est pas abolie.

Différents examens biologiques complètent alors la symptômatologie clinique :

* UN HEMOGRAMME (19. 2. 1973) se caractérise par :

- une anémie intense : 2 700 000 globules rouges

- une diminution de l'hémoglobine : 8,4 g

- une baisse de l'hématocrite : 26 %

- une légère macrocytose : 101 μ^3

- des réticulocytes à 10 800

- des plaquettes à 135 000

- des leucocytes effondrés 3 200 avec :

PN N. : 85 %

PN B. : 1 %

L. : 11 %

Mc : 3 %

* LA VITESSE DE SEDIMENTATION confirme les valeurs observées :

- 1ère heure : 52 mm

- 2ème heure : 98 mm

* MYELOGRAMME : On obtient une moelle de densité normale avec :

- lignée granulocytaire : 65,2 %

- lignée érythrocytaire : 27,6 %

- éléments non myéloïdes : 7,2 %

- mégacaryocytes nombreux et polymorphes.

Mais surtout on remarque :

- des anomalies de maturation nucléaire de la lignée rouge et granulocytaire,

- une mégaloblastose nette.

* UNE BIOPSIE MEDULLAIRE n'apporte aucun élément en faveur de l'existence d'une myélosclérose. La moelle apparaît riche, polymorphe, avec de nombreux éléments jeunes.

* LA SIDEREMIE est abaissée à 69

* TEST DE SCHILLING : La radioactivité excrétée représente 5,2 % de la radioactivité ingérée ; il existe donc un défaut d'absorption digestive de la vitamine B 12 (normalement la dose excrétée doit être supérieure à 10 % de la radioactivité ingérée).

* LE TUBAGE GASTRIQUE montre une hypochlorydrie gastrique = 7,5 mEq/h (normalement entre 15 mEq et 20 mEq/h)

* LES AUTRES EXAMENS effectués apportent des renseignements complémentaires :

- absence d'anticorps anti-estomac par immunofluorescence,

- transit gastro-duodénal : image radiologique normale,

- fibroscopie avec biopsie de la muqueuse jéjunale : revêtement épithélial bien différencié avec chorion lâche sans infiltration inflammatoire,

- recherche d'anticorps anti-thyroïdiens, anti-leucocytaires et anti-plaquettaires négatives,

- tests au latex et Waaler-Rose négatifs.

Devant cette anémie avec légère macrocytose, mégaloblastose médullaire, test de Schilling perturbé et hypochlorydrie gastrique, le diagnostic d'anémie de Biermer est posé.

Après une petite transfusion de 500 cm^3, le malade reçoit un traitement à base de vitamine B 12 par voie intramusculaire. L'amélioration se produit rapidement autant sur le plan biologique que physique, tendant ainsi à confirmer l'étiologie envisagée.

Résultats de l'hémogramme du 5 Mars 1973 :

- GR : 3 700 000
- Hb : 11,6 g
- Ht : 35 %
- VGM : 97 μ^3
- CGM : 32 %
- GB : 4 000 avec : PN N. : 76 %
  PN B. : 1 %

L. : 21 %
Mc : 2 %

- vitesse de sédimentation :

16 à la 1ère heure

41 à la 2ème heure

Au cours du mois de Mai 1973, le rétablissement de Monsieur Aub... L., se poursuit et un nouvel hémogramme est réalisé :

- GR : 5 000 000

- Hb : 16,3 g

- Ht : 49 %

- GB : 12 000

Monsieur Aub... L. est suivi régulièrement en consultation. Son état clinique s'améliore malgrè la persistance de l'asthénie ; sa formule sanguine se maintient dans des proportions normales.

Le traitement a été allégé, il comporte :

- une injection intra-musculaire de 1 000 γ de vitamine B 12 chaque mois,

- trois comprimés de FOLDINE par jour, pendant la première semaine de chaque mois.

4 - Au mois de Septembre 1973, de nouveaux signes cliniques et biologiques apparaissent, évoquant une poussée évolutive de la maladie de Vaquez :

- l'asthénie persiste,

- l'érythrose faciale s'est réinstallée et succède à la pâleur antérieure,

- il n'existe aucun accident vasculaire cérébral ou veineux récent,

- en revanche, le malade signale l'apparition d'un prurit spontané et généralisé.

L'examen clinique révèle une splénomégalie palpable à l'inspiration forcée et dépassant le rebord costal de deux travers de doigts. Le foie est toujours légèrement augmenté de volume et modérément douloureux.

* UN HEMOGRAMME (4. 9. 1973) confirme la réapparition de la polyglobulie :

- GR : 7 800 000
- Hb : 19,6 g
- Ht : 65 %
- VGM : 83 μ^3
- CGM : 30 %
- Plaquettes : 390 000
- GB : 19 800 avec : PN N. : 79 %
  PN E. : 5 %
  PN B. : 2 %
  L. : 11 %

M. : 3 %

* VITESSE DE SEDIMENTATION :

- 1 mm à la 1ère heure

- 2 mm à la 2ème heure

* L'ETUDE DE LA MASSE SANGUINE par le Chrome 51 démontre une nette augmentation :

- volume sanguin total = 4 860 ml pour un volume théorique de 3 260 ml,

- volume globulaire = 2 864 ml pour un volume théorique de 1 460 ml,

- hématocrite veineux corrigé = 58,9 %.

* AU MYELOGRAMME la densité cellulaire apparaît faible avec :

- lignée granulocytaire : 69,4 %

- lignée érythrocytaire : 16 %

- éléments non myéloïdes : 14,6 %

- mégacaryocytes rares.

* SUR LA BIOPSIE MEDULLAIRE, on voit une moelle très riche et polymorphe paraissant correspondre à une hyperplasie médullaire réactionnelle. Toutes les lignées sont en effet présentes et abondantes, sans aucune modification réticulinique ou osseuse. Il n'y a aucun élément d'allure blastique ni de dépôt ferrique.

Les phosphatases alcalines leucocytaires ont un score à 223 (normale 60-140).

Le diagnostic de maladie de Vaquez paraissant certain, on effectue une injection intra-veineuse de Phosphore 32. Quelques mois après, l'hémogramme est à nouveau normal.

EN RESUME : Monsieur Aub... L. a développé un an après une maladie de Vaquez et en dehors de toute thérapeutique par les antimitotiques ou le Phosphore 32, une anémie mégaloblastique avec malabsorption de la vitamine B 12.

La correction de cette anémie par des injections de vitamine B 12 a été suivie, six mois après, par la réapparition de la polyglobulie.

COMMENTAIRES

Cette observation soulève 4 ordres de problèmes que l'on peut classer sous 4 rubriques à la lumière des observations semblables déjà publiées.

1 - Maladie de Vaquez suivie par une anémie de Biermer.

2 - Anémie de Biermer suivie par une maladie de Vaquez.

3 - Association entre tuberculose splénique et polyglobulie.

4 - Hypothèses physiopathologiques permettant d'expliquer la succession maladie de Vaquez - anémie de Biermer.

1 - MALADIE DE VAQUEZ SUIVIE PAR L'ANEMIE DE BIERMER

Rarement l'anémie de Biermer survient après une maladie de Vaquez : six observations seulement ont été rapportées.

WELLINGTON M.S. et WHITCOMB J.F. (29) ont cité deux cas en 1960

* Le premier concerne un homme âgé de 64 ans qui consulte son médecin pour des pétéchies récidivantes. Il possède un teint rouge et l'examen clinique découvre une hépato-splénomégalie.

Son hémogramme montre :

- GR : 8 900 000
- Ht : 69 %
- GB : 13 600 dont 94 % de PN. N.

Le diagnostic de maladie de Vaquez est porté et de nombreuses saignées normalisent sa formule sanguine.

Le malade mène une vie normale pendant deux ans puis progressivement, il note une diminution de l'appétit ainsi que l'apparition d'une asthénie.

L'examen clinique décèle une pâleur du visage ; l'hépato-splénomégalie reste identique à ce qu'elle était deux ans auparavant.

L'hémogramme objective un sérieux changement :

- GR : 2 000 000

- Ht : 26 %

- GB : 6 700

- VGM : 122 μ^3

Le tubage gastrique révèle une achlorhydrie histamino-résistante.

Le malade suit un traitement à base d'extraits hépatiques qui entraîne une crise réticulocytaire significative ; le nombre de globules rouges s'élève en trois mois à 6 100 000.

Il mourra un mois plus tard, après une sévère infection rénale faisant suite à une intervention chirurgicale sur un adénome prostatique. L'autopsie permet d'affirmer le parfait fonctionnement de la moelle osseuse et découvre une métaplasie myéloïde de la rate.

Selon les auteurs, la polyglobulie a donc précédé l'anémie de biermer d'au moins deux ans et probablement quatre ans ou plus. Tous les signes de la maladie de Vaquez, excepté l'hépato-splénomégalie, disparurent dès le début de l'anémie.

* Le second cas décrit par ces mêmes auteurs semble beaucoup moins typique.

Il s'agit d'une femme de 60 ans qui présente une volumineuse splénomégalie.

Une formule-numération ne révèle pas de grande anomalie :

- GR : 4 900 000

- Hb : 15 g

- GB : 12 300 avec une formule normale.

Deux tentatives de ponction sternale échouent à cause de la dureté de la corticale osseuse.

Cette grosse rate étant compatible avec une vie normale, la malade quittera alors l'hôpital et sera surveillée régulièrement.

Sept ans plus tard, de nouveaux symptômes vont modifier son existence. Elle ressent progressivement une fatigue profonde qui s'accompagne d'anoréxie et d'un amaigrissement important.

L'examen clinique permet de noter :

- une franche pâleur du visage,

- des télangiectasies abondantes surtout au niveau du cou,

- une splénomégalie dont le volume n'a pas varié par rapport aux repères pris 7 ans plus tôt,

- des réflexes tendineux normaux,

- une sensibilité profonde abolie.

Un hémogramme détecte une modification de la formule sanguine :

- GR : 3 750 000

- Hb : 11 g

- VGM : 92 μ^3

- GB : 8 600

Le frottis montre une poïkylocytose avec anisocytose et polychromatophilie.

Devant ces signes, une maladie de Biermer est suspectée. Le diagnostic sera étayé par la présence d'une glossite de Hunter et surtout par une achlorhydrie histamino-résistante.

La découverte de calculs au niveau de la vésicule biliaire entraîne une cholécystectomie au cours de laquelle une exploration de la rate est décidée. Sa couleur et sa consistance paraissent normales : une biopsie effectuée en cours d'intervention affirme le diagnostic de splénomégalie myéloïde.

La malade refuse la pratique d'une ponction biopsie osseuse.

Le traitement par la vitamine B 12 entraîne une rapide amélioration tant sur le plan physique qu'hématologique.

Les auteurs se refusent à tirer des conclusions ; ils considèrent que cette femme a présenté une splénomégalie myéloïde au cours de laquelle est apparu un défaut d'absorption de la vitamine B 12.

Le diagnostic d'anémie de Biermer leur semble improbable car, malgrè la langue dépapillée, l'achlorhydrie gastrique et la crise réticulocytaire suivant le traitement, ils relèvent l'absence d'anémie intense et de macrocytose.

Ils sont également tentés d'attribuer

l'amélioration des signes fonctionnels à la cholécystectomie, plutôt qu'au traitement par la vitamine B 12.

AVERY H. (3), en 1930, décrit un malade atteint de maladie de Vaquez (9 000 000 de GR) et n'ayant jamais été traité par les rayons X.

Quelques temps plus tard, il observe :

- une chute subite des globules rouges : 2 100 000
- une valeur globulaire passant de 0,44 à 1,04
- l'apparition de quelques mégaloblastes
- une augmentation de la bilirunémie.

Le traitement avec des extraits hépatiques améliore rapidement l'anémie et fait apparaître à nouveau le tableau de polyglobulie.

On retrouve donc comme chez notre malade la succession maladie de Vaquez puis anémie de Biermer probable avec enfin reprise de la polyglobulie.

La description d'AVERY manque de précision en raison de son ancienneté.

VANNOTTI A. (28), en 1952, a publié sous le titre "Polycythémie et anémie pseudo-pernicieuse" une observation intéressante.

Une femme de 68 ans consulte pour asthénie avec amaigrissement. Dans ses antécédents, il note une fièvre typhoïde grave à laquelle il attribue une volumineuse splénomégalie qui a gêné la malade tout au long de sa vie.

A l'examen clinique, le visage et les extrémités apparaissent très hyperhémiés ; le foie est augmenté de volume = 3 cm au-dessous du rebord costal. La rate déborde également le gril costal d'environ 10 cm.

Une formule-numération sanguine affirme la polyglobulie :

- GR : 7 450 000
- Hb : 100 %
- GB : 16 300 avec : PN N. : 79 %
  PN E. : 3 %
  PN B. : 1 %
  Mc : 2 %
  L. : 15 %
- Plaquettes : 622 000

Le tubage gastrique trouve une achlorhydrie histamino-résistante.

Un traitement est entrepris avec :

- un régime pauvre en viandes,
- des saignées,
- de la phénylhydrazine,
- des irradiations de la moelle osseuse.

Quatre ans après, il note un épisode diarrhéique tenace avec dyspepsie et atrophie des muqueuses buccales.

Un hémogramme découvre alors une nette évolution :

- GR : 3 000 000
- Hb : 77 %
- GB : 10 800
- La valeur globulaire passe à 1,28 tandis que lors des analyses précédentes, elle oscillait entre 0,66 et 1,1.

Une rapide amélioration est obtenue après une cure par les extraits hépatiques. Mais quatre mois plus tard, l'anémie réapparaît.

Des examens complémentaires apportent les indications suivantes :

- valeur globulaire : 1,30
- fer sérique : 220 γ %

- achlorhydrie histamino-résistante

- un myélogramme ramène quelques mégaloblastes typiques

- la rate augmente légèrment de volume.

Un traitement par les extraits hépatiques déclenche une crise réticulocytaire typique.

Un an après, le tableau hématologique présente les signes de la polycythémie :

- GR : 6 100 000

- Hb : 100 %

- GB : 45 200

- Plaquettes : 524 000

La malade mourra assez rapidement, manifestant toujours les symptômes de la maladie de Vaquez.

L'auteur constate qu'il a été en présence d'un cas de polyglobulie avec dès le début une achlorhydrie gastrique, fait assez rare dans cette maladie. Selon lui, la malade ayant depuis son enfance une splénomégalie d'origine post-typhique, a présenté tous les signes de la maladie de Vaquez. La poussée passagère d'anémie "pseudo-pernicieuse" serait la conséquence d'un épuisement de courte durée de l'activité érythropoïétique de la moelle, longtemps soumise à une surcharge fonctionnelle.

Des cas d'anémie par épuisement de la fonction érythropoïétique, surtout après irradiations de la moelle sont connus mais ils révèlent rarement un caractère biermérien.

Dans ce cas, il estime que la poussée d'anémie serait due à l'achlorhydrie gastrique et à la résorption insuffisante du facteur antipernicieux provoquée par une entérite.

De plus, il se demande si la présence de la splénomégalie n'a pas à la longue entraîné la polyglobulie en diminuant l'action inhibitrice de la rate sur la moelle osseuse.

TURPIN F., LEJEUNE F., LORTHOLARY P., HOLLER A. (27) rapportent en 1973 une observation sensiblement différente.

Ils observent un malade qui présente :

- une asthénie,

- une dyspnée d'effort,

- une pâleur intense avec subictère conjonctival,

- une splénomégalie débordant le rebord costal de trois travers de doigts,

- une discrète hépatomégalie,

- une masse au niveau de la fosse iliaque droite, remontant dans l'hypocondre droit et perceptible aux touchers pelviens.

L'hémogramme confirme l'anémie :

- GR : 1 500 000
- Hb : 5 g
- VGM : 104 μ^3
- Ht : 16 %
- GB : 4 400
- Plaquettes : 40 000

Il existe une anisocytose avec poïkylocytose, anisochromie et présence de schizocytes.

Le myélogramme obtient une moelle riche avec une érythroblastose dont la plupart des éléments sont des mégaloblastes.

La fibroscopie gastrique révèle une atrophie de la muqueuse et la biopsie démontre l'existence d'une gastrite atrophique.

Le tubage gastrique trouve une achlorhydrie histamino-résistante.

Le test de Schilling est très perturbé.

Le diagnostic d'anémie de Biermer est alors porté et le traitement par la vitaminothérapie B 12 entraîne une rapide amélioration qui permet l'intervention sur la masse abdominale : un volumineux kyste ovarien est extrait. L'état général continue à s'améliorer, mais la splénomégalie persiste.

Puis une modification des constantes

hématologiques se produit :

- leucocytose
- thrombocytose à 1 000 000
- érythrocytose.

La mesure isotopique de la masse sanguine affirme l'augmentation du volume érythrocytaire total.

Le myélogramme, riche, montre une disparition de la mégaloblastose initiale. Le score des phosphatases alcalines leucocytaires est à 280 (témoin normal = 60-140).

L'étude histologique de la moelle osseuse décèle une moelle très riche en cellules myéloïdes et surtout en mégacaryocytes dont certains sont dysmorphiques ; il existe une myélofibrose réticulinique diffuse.

La recherche d'une étiologie à cette polyglobulie reste négative : l'examen cardiaque est normal ; la fonction pulmonaire et l'étude des gaz du sang s'avèrent sans anomalie. L'urographie intra-veineuse ne détecte aucune néoplasie rénale. Ces investigations permettent donc de conclure à une polyglobulie primitive : maladie de Vaquez.

Chez cette malade, l'anémie de Biermer domine d'emblée le tableau clinique. Mais le fait remarquable est la présence de cette splénomégalie et sa persistance malgré le traitement entrepris. Ceci a incité les auteurs à chercher une autre maladie associée et ils découvrirent ainsi la maladie de Vaquez. Ils pensent que la carence en

vitamine B 12 ne permet pas au processus myéloprolifératif de s'extérioriser. Les symptômes apparaissent seulement lorsqu'une thérapeutique compensatrice permet une multiplication cellulaire normale. Ils déduisent de cette observation que la constatation, lors d'une anémie pernicieuse, d'une splénomégalie volumineuse doit conduire à la recherche d'une autre affection associée.

ROBINSON C.E. (25) décrit un autre cas de maladie de Vaquez suivie par une anémie de Biermer.

- en 1946, un homme de 67 ans est hospitalisé pour dyspnée persistante.

L'examen cardio-pulmonaire est parfaitement normal.

Une formule-numération montre :

- GR : 6 200 000
- Hb : 107 %
- Ht : 54 %
- GB : 27 450 avec : pN. N. : 70 %
  PN. E. : 8 %
  PN. B. : 11 %
  L. : 11 %

Le médullogramme révèle une érythropoïèse active.

La masse sanguine totale est nettement

augmentée.

La recherche d'une étiologie à cette polyglobulie reste négative et les différentes investigations pratiquées permettent de conclure à une maladie de Vaquez.

Des saignées sont alors entreprises.

Pendant les 11 années suivantes, cet homme sera examiné à intervalles réguliers.

- en 1952, une splénomégalie débordant le rebord costal de trois travers de doigts est découverte pour la première fois.

Formule-numération :

- GR : 8 000 000
- Hb : 93 %
- VGM : 69 μ^3
- Ht : 54 %
- CGM : 26 %
- Plaquettes : 930 000
- GB : 30 500

Le volume sanguin total et le volume globulaire restent augmentés.

- Juillet 1953 :

Formule-numération :

- GR : 8 600 000
- VGM : 82
- Ht : 70 %
- CGM : 28,5 %
- Plaquettes : 780 000
- GB : 27 100

Depuis 1947, le total des saignées pratiquées est de 6,5 litres.

- Janvier 1954 :

Formule-numération :

- GR : 10 000 000
- Ht : 64 %
- GB : 48 000

une injection intra-veineuse de 5 μ Curie de Phosphore 32 est décidée. Une polyarthrite goutteuse apparaît et sera traitée par la phénylbutazone jusqu'en Juillet 1954.

- Septembre 1957 :

Une perte de poids de 5 Kg est notée ainsi que l'apparition d'une langue dépapillée.

Formule-numération :

- GR : 3 000 000
- Hb : 84 %
- GB : 23 700

- Avril 1958 :

La splénomégalie reste inchangée mais apparaît une hépatomégalie débordant de 4 travers de doigts le rebord costal.

Aucune adénopathie n'est perçue dans les aires ganglionnaires superficielles.

Formule-numération :

- GR : 3 160 000
- Hb : 80 %
- Plaquettes : 246 000
- GB : 26 500 avec : PN. N. : 82 %
  PN. E. : 4 %
  PN. B. : 1 %
  L. : 10 %
  Mc : 3 %

Le frottis sanguin montre une macrocytose, anisocytose et poïkilocytose. Le tubage gastrique trouve une achlorhydrie histamino-résistante. Au myélogramme, une augmentation de la lignée granulocytaire est découverte.

- Août 1958 :

Le malade a encore maigri de 10 Kg par rapport à l'année précédente.

Formule-numération :

- GR : 3 060 000
- Hb : 79 %
- GB : 15 650

Le transit gastro-duodénal est normal.

- Octobre 1958 :

Une nouvelle hospitalisation est décidée et elle permet d'observer :

- une pâleur importante
- une hépato-splénomégalie
- une sensibilité profonde abolie
- une langue dépapillée.

Formule-numération :

- GR : 1 750 000
- Hb : 50 %
- Ht : 22 %
- GB : 12 900
- Plaquettes : 148 000

Le myélogramme révèle la présence d'une franche mégaloblastose avec des métamyélocytes géants.

Le diagnostic d'anémie de Biermer porté, le traitement par la vitamine B 12 est entrepris et sera suivi , 4 mois après, par une importante crise réticulocytaire.

Dans cette observation, l'anémie de Biermer apparaît 12 ans après la maladie de Vaquez.

Parmi toutes les observations décrivant l'association d'une maladie de Vaquez et d'une anémie de Biermer, on ne dénombre que 6 cas dans lesquels la polyglobulie précède l'anémie.

L'intervalle entre la survenue des deux maladies varie selon les publications : 1 an, 2 ans, 4 ans, 7 ans, 9 ans et 12 ans.

Trois descriptions montrent la succession maladie de Vaquez, anémie de Biermer puis réapparition de la polyglobulie.

On remarque, que lorsque la reprise évolutive de la polyglobulie survient après guérison de l'anémie de Biermer, elle apparaît après un laps de temps court variant de 6 mois à 1 an.

2 - ANEMIE DE BIERMER SUIVIE PAR LA MALADIE DE VAQUEZ

Bien plus fréquents sont les cas dans lesquels l'anémie de Biermer précède la polyglobulie : dix huit observations ont été rapportées à ce jour. Un tableau permet de les résumer : il précise l'auteur et l'année de la publication, le sexe du malade, l'année de découverte de l'anémie pernicieuse, il précise également l'intervalle séparant les 2 affections.

Dans certaines observations anciennes, le diagnostic des deux affections ne peut être affirmée de façon certaine ; le plus souvent, ce sont les preuves en faveur de la polyglobulie qui sont les moins évidentes.

REFERENCE	SEXE	AGE	INTERVALLE (années)
BIRNIE G.A. (4) 1936	M	67	7
CHALMERS J.N. ; RICHARD W. (5) 1961	F	66	5
DELAMORE I.W. (6) 1961	F	67	14
DOUGLAS A.S. ; RIFKIND B.M. (7) 1964	M	44	11
DOUGLAS A.S. ; RIFKIND B.M. (7) 1964	F	51	2
DOUGLAS A.S. ; RIFKIND B.M. (7) 1964	F	71	5
DOUGLAS A.S. ; RIFKIND B.M. (7) 1964	M	61	4
DOUGLAS A.S. ; RIFKIND B.M. (7) 1964	F	66	5
EMILE-WEIL P. ; BOIC (9) 1932	M	42	4
ENGEL A.G. ; STICKNEY J.M. (10) 1962	F	55	9
FERRARY P.B. (13) 1942	F	59	6
GALT J. ; HUNTER R.B. ; HILL J.M. (16)	F	73	3
HALMOS V. ; VOLPE R. (18) 1961	F	49	4
HINZ C.F. (19) 1957	M	55	4

REFERENCES	SEXE	AGE	INTERVALLE (années)
LIND I. (21) 1961	M	63	3
SKOUBY P.A. (26) 1952	F	40	2
WELLINGTON M.S. ; WHITCOMB J.F. (29)	F	81	1
ZAROFONETIS C.J.D. et Coll. (32) 1957	F	68	14

EMILE-WEIL P., BOIC (9) et SKOUBY P.A. (26) décrivent des malades qui possèdent des globules rouges très élevés ; cependant les autres signes observés habituellement dans la polyglobulie (splènomégalie, augmentation du nombre des leucocytes et des thrombocytes) ne sont pas présents.

En revanche, BIRNIE G.A. (4), FERRARY P.B. (13) et HINZ C.F. (19) donnent des preuves réelles de polyglobulie chez des patients traités depuis plusieurs années pour anémie de Biermer.

Les observations plus récentes, grâce aux méthodes isotopiques, posent beaucoup moins de problème de diagnostic.

Certains auteurs, lors des premiers traitements spécifiques des anémies mégaloblastiques avaient signalé la possibilité de rares hypercorrections de l'anémie : EMILE-WEIL P., BOIC (9),

FERRARY P.B. (13), MINOT G.R., MURPHY W.P. (22). Il semble que de tels cas correspondent à d'authentiques polyglobulies (9, 13).

GALT J., HUNTER R.B., HILL J.M. (16) publièrent en 1952 un cas assez particulier :

Une femme présente dans un premier temps les signes cliniques et biologiques classiques de l'anémie de Biermer.

Cinq mois après le début du traitement par les extraits hépatiques, ils notent :

- une volumineuse splénomégalie,
- des GR à 12 000 000/mm^3
- une hémoglobine à 24 g.

Des saignées furent entreprises et l'hémogramme se normalisa. Il apparut alors que chaque injection de plus de 10 μ g de vitamine B 12 provoquait une hématopoïèse excessive.

La malade ne vient pas assez souvent consulter les auteurs pour leur permettre de déterminer un dosage équilibrant parfaitement l'activité physiologique de la moelle : les taux d'hémoglobine oscillèrent entre 6 et 19 g selon la dose de vitamine B 12 utilisée.

L'anémie pernicieuse et la polyglobulie alternèrent pendant 6 années, puis elle consulta une médecin ne connaissant pas son problème hématologique. Il administra une trop forte dose de vitamine B 12 avec comme conséquence :

- GR : 9 000 000

- GB : 47 000

Avec des saignées et de très faibles doses de vitamine B 12, des valeurs normales furent obtenues.

Des études ont été faites, afin de déterminer la dose minimum de vitamine B 12 pour traiter l'anémie tout en évitant de provoquer une recrudescence de la polyglobulie.

Dans ce but, CHALMERS J.N., RICHARDS W. (5) prescrivent 20 μ g de vitamine B 12 toutes les 3 semaines.

DOUGLAS A.S., RIFKIND B.M. (7) préfèrent soigner chaque maladie séparément sans tenir compte de l'affection associée : ils traitent l'anémie par des doses massives de B 12 puis, si une polyglobulie apparaît, ils pratiqueront des saignées sans se soucier de l'anémie préexistante.

REISNER E.H., WEINER L. (24) utilisent des quantités très fortes de vitamine B 12 chez des malades atteints d'anémie pernicieuse ; ils n'ont jamais observé de polyglobulie chez ces malades et ont découvert l'excès de vitamine B 12 excrété dans les urines.

Au cours des trentes dernières années, des expériences effectuées sur le traitement de l'anémie de Biermer réfutent l'hypothèse d'une hypercorrection de l'anémie la transformant en polyglobulie par suite d'une thérapeutique excessive ce qui rend l'observation de GALT J., HUNTER R.B. et HILL J.M. très suspecte.

3 - RELATIONS ENTRE TUBERCULOSE SPLENIQUE ET POLYGLOBULIES

La relation entre tuberculose splénique et polyglobulie est très délicate : Vaquez, en effet, lors de ses publications sur la polyglobulie essentielle présenta un cas qui se révéla être par la suite une authentique bacillose splénique.

Dans notre observation, la découverte d'une splénomégalie chez un malade à importants antécédents bacillaires avait fait envisager la possibilité de tuberculose splénique avec polyglobulie secondaire.

La tuberculose splénique peut, en effet, paraître isolée ou s'associer à des manifestations hématologiques trompeuses : polyglobulie, réaction leucémoïde et plus souvent anémie, leuconeutropénie ou même pancytopénie.

Le tableau est celui d'une splénomégalie trop volumineuse pour une maladie de Vaquez, parfois bosselée, irrégulière et douloureuse, volontiers fébrile. La polyglobulie d'importance variable, parfois transitoire peut être isolée ou accompagnée d'une augmentation des leucocytes et des plaquettes.

Le diagnostic de tuberculose splénique est difficile, elle sera reconnue souvent par élimination ; la ponction-biopsie sera d'une aide importante. La polyglobulie pourrait s'expliquer par le fait que la myélopoïèse serait libérée de l'action régulatrice de la rate.

Bien que cette hypothèse de freination médullaire soit séduisante, on comprend mal pourquoi cer-

taines formes, bien plus fréquentes, s'accompagnent d'hyper-splénisme.

- WINTERNITZ M.C. (30) qui étudia 51 cas de tuberculose splénique en 1912, trouva, parmi eux, 6 malades ayant des globules rouges à 6 000 000 ou plus.

- FITZPATRICK M.S., SCHWARTZ S.O. (14) décrivirent en 1949, 22 malades tuberculeux, ayant des globules rouges à 6 000 000 et 8 autres des globules rouges entre 5 et 6 000 000.

Il apparaît donc que la forme polyglobulique de la tuberculose splénique est rare.

La saturation en oxygène du sang artériel a été très rarement déterminée dans les observations précédentes : dans bien des cas, la polyglobulie semble secondaire à l'atteinte pulmonaire surtout lorsque la tuberculose splénique s'inscrit dans le contexte d'une dissémination hématogène, avec notemment miliaire pulmonaire.

- Quelques descriptions d'ENGELBRETH-HOLM J. (11), en 1938, associent cependant tuberculose splénique et maladie de Vaquez.

- GUILD A.A., ROBSON H.N. (17) affirment qu'une association réelle entre la tuberculose splénique et la maladie de Vaquez peut se rencontrer chez un même malade, mais très rarement. Ils pensent que la polyglobulie fragilise la rate et la rend plus sensible aux infections, en particulier à la tuberculose.

La maladie de Vaquez précèderait donc la tuberculose splénique

- ELIMAN P., FAIRBURN A.C. (8) ont mis en doute cette hypothèse et considèrent l'association purement fortuite.

- ANDRE J., SCHWARTZ R., DAMESHEK W. (1) dont le travail sur les tuberculoses spléniques est le plus souvent cité, suggèrent 5 explications possibles :

1) coexistence fortuite : la lecture attentive des observations publiées par ces auteurs, nous rend cette hypothèse la plus probable

2) la polyglobulie essentielle prédispose à la tuberculose

3) le traitement de la polyglobulie prédispose à la tuberculose

4) la tuberculose splénique favorise l'installation de la maladie de Vaquez

5) intrication des hypothèses précédentes.

L'association tuberculose splénique et maladie de Vaquez est moins disgnostiquée de nos jours : ceci découle principalement des meilleures techniques de diagnostic qui différencient la maladie de Vaquez des autres causes de polyglobulie.

4 - HYPOTHESES PHYSIO-PATHOLOGIQUES PERMETTANT D'EXPLIQUER LA SUCCESSION DE LA MALADIE DE VAQUEZ ET DE L'ANEMIE DE BIERMER

L'association de ces deux syndromes soulève

de nombreux et intéressants problèmes pathogéniques.

A - On admet facilement que la polyglobulie puisse évoluer vers une anémie aplasique à la suite d'irradiations de la moelle osseuse ou plus simplement par épuisement de l'activité érythropoïétique.

Ainsi, PLATT R. (23) a décrit en 1932 un homme polyglobulique qui développa une anémie après avoir été saigné 38 fois, pendant une période de 4 ans. L'anémie, dans ce cas, était nettement hypochrome, la déficience en fer étant due à l'excessive déperdition sanguine. C'est là une éventualité très souvent rencontrée en pratique quotidienne.

Par contre, GALT J., HUNTER R.B. et HILL J.M. (16) en 1952, décrivirent une anémie morphologiquement semblable à une anémie pernicieuse, apparue après un traitement par saignées répétées chez un malade atteint de maladie de Vaquez. Les auteurs n'expliquent pas les caractères morphologiques de cette anémie qui ne possède pas tous les signes de l'anémie de Biermer.

Cette théorie, également évoquée par FREUND H. (15) et WINTROBE M.N. (31), faisant intervenir l'épuisement de la fonction de la moelle osseuse, n'explique pas pourquoi l'anémie peut revêtir parfois un aspect pseudo-pernicieux.

B - Pour certains auteurs, anémie de Biermer et polyglobulie essentielle relèvent de deux effets opposés de la pathologie du facteur intrinsèque. L'anémie de Biermer correspondrait à un déficit en facteur intrinsèque gastrique, la maladie de Vaquez proviendrait alors d'une présence excessive de ce même facteur.

Cette hypothèse est certaine pour l'anémie de Biermer qui résulte d'une avitaminose B 12 par insuffisance en facteur intrinsèque gastrique. Par contre, elle paraît à l'heure actuelle insoutenable en ce qui concerne la maladie de Vaquez, qui est un véritable état préleucémique dans lequel les troubles de la cinétique érythrocytaire paraissent se situer à l'échelon de l'homéostasie cellulaire.

KREMENCHUZKY S., HOFFBRAND A.V. (20) trouvèrent des taux sanguins de vitamine B 12 normaux, chez 52 patients étudiés, présentant une polyglobulie.

DELAMORE I.W. (6) en 1961, fit une étude portant sur 20 malades ayant une maladie de Vaquez ; 6 d'entre eux, montraient des troubles de l'absorption de la vitamine B 12, cependant tous possédaient un taux sanguin de vitamine B 12 normal.

C - L'existence d'un mécanisme auto-immun commun à l'origine des deux maladies a également été envisagée.

Des anticorps antifacteur intrinsèque, anticellules de la muqueuse gastrique et même antithyroïdiens sont assez fréquemment découverts dans l'anémie pernicieuse.

ARDEMAN S., CHANARIN I. (2) et ENGLAND J.M. et ses collaborateurs (12), malgrè leurs recherches, n'ont pu mettre en évidence ce mécanisme auto-immun dans les polyglobulies.

Devant l'absence de toute relation pathogénique effective entre la succession d'une maladie de Vaquez et d'une anémie de Biermer, on est amené à penser que l'anémie pernicieuse se greffe de façon fortuite sur la polyglobulie.

Ainsi après guérison de l'anémie de Biermer, la maladie de Vaquez provisoirement masquée, reprendrait son évolution.

Actuellement, comme le pensent TURPIN F., LEJEUNE F., LORTHOLARY P. et HOLLER A. (27), il semble que la survenue successive des deux affections soit un phénomène de pur hasard.

CONCLUSION

Nous avons donc présenté un nouveau cas d'association de maladie de Vaquez et d'anémie de Biermer, dans lequel la polyglobulie précède l'anémie.

De telles observations revêtent un intérêt particulier par leur rareté et par les problèmes de diagnostic qu'elles posent.

Plusieurs hypothèses physio-pathologiques, tentant d'expliquer la succession de ces deux maladies, ont été envisagées mais aucune n'a pu être véritablement démontrée à ce jour.

Notre observation n'amène aucun élément nouveau dans la recherche de relation entre les deux maladies.

L'anémie pernicieuse semble survenir de façon fortuite sur la polyglobulie ; durant cette période, la carence en vitamine B 12 empêche le processus myéloprolifératif de s'extérioriser.

La polyglobulie réapparaîtra dès qu'une thérapeutique compensatrice permettra une multiplication cellulaire normale.

Cette observation a le mérite d'attirer l'attention sur le fait que la survenue d'une anémie dans une maladie de Vaquez peut avoir une autre étiologie

que celles auxquelles on pense le plus facilement :

- anémie aplasique par surcharge en Phosphore 32 ou en chimiothérapie,

- anémie hypochrome microcytaire par saignées excessives.

Le Président de Thèse

J. MONNIER

Vu et Permis d'Imprimer
Toulouse, le 4 septembre 1974
Le Président de l'Université Paul-Sabatier
L. LARENG

BIBLIOGRAPHIE

1 - ANDRE J., SCHWARTZ R. and DAMESHEK W.
Tuberculosis and myelosclerosis with myeloid metaplasia : report of three cases
J. Amer. Med. Ass., 1961, 178, 1169

2 - ARDEMAN S., CHANARIN I.
Steroids and addisonian pernicious anemia
New Engl. J. Med., 1965, 273, 1352

3 - AVERY H.
A pernicious type of anemia following erythraemia
Lancet, 1930, i, 342

4 - BIRNIE G.A.
Alternating pernicious anemia and polycythaemia
Med. J. Aust., 1936, 2, 498

5 - CHALMERS J.N., RICHARDS W.
Megaloblastic anemia alternating with polycythaemia vera
Brit. Med. J., 1961, 1, 540

6 - DELAMORE I.W.
Vitamin B 12 metabolism in polycythaemia vera
Clin. Sci., 1961, 20, 177

7 - DOUGLAS A.S., RIFKIND B.M.
Megaloblastic anemia in association with polycythaemia vera
Scot. Med. J., 1964, 9, 469

8 - ELLMAN P., FAIRBURN A.C.
Polycythaemia vera in chronic pulmonary tuberculosis
Brit. J. Tuberc., 1953, 47, 107

9 - EMILE-WEIL P., BOIC
La polyglobulie tardive des biermeriens soignés par l'hépatothérapie
Sang, 1932, 6, 685

10 - ENGEL A.G., STICKNEY J.M.
Pernicious anemia and polycythaemia vera in one patient
Arch. Intern. Med., 1962, 109, 168

11 - ENGELBRETH-HOLM J.
A study of tuberculous splenomegaly and splenogenic controlling of the cell emission from the bone marrow
Amer. J. Med. Sci., 1938, 195, 32

12 - ENGLAND J.M., CHANARIN I., PERRY J., SZUR L.
Pernicious anemia and polycythaemia rubra vera
Brit. J. Haemat., 1968, 15, 473

13 - FERRARY P.B.
Erythraemia response to liver therapy in treatment of pernicious anemia
J. Med. Soc. (New Jersey), 1942, 39, 19

14 - FITZPATRICK M.C., SCHWARTZ S.O.
Polycythaemia secondary to tuberculosis of the spleen
Amer. Rev. Tuberc., 1949, 60, 660

15 - FREUND H
Polyzythæmie mit Ausgang in perniziöse Anæmie
Münch. med. Wschr., 1919, 66, 84

16 - GALT J., HUNTER R.B., HILL J.M.
Pernicious anemia superseded with polycythaemia vera : report of a case
Amer. J. Med. Sci., 1952, 223, 61

17 - GUILD A.A., ROBSON H.N.
Polycythaemia vera with tuberculosis splenomegaly
Edinb. Med. J., 1950, 57, 145

18 - HALMOS V., VOLPE R.
Coincidental myxoedema and pernicious anemia with subsequent development of polycythaemia after vitamin B 12 therapy
Ann. Intern. Med., 1961, 55, 301

19 - HINZ C.F.
Fatal polycythaemia following pernicious anemia treated with vitamin B 12
Ann. Intern. Med., 1957, 47, 444

20 - KREMENCHUZKY S., HOFFBRAND A.V.
Folate deficiency in polycythaemia rubra vera
Br. J. Haemat., 1965, ii, 600

21 - LIND I.
Pernicious anaemia and polycythaemia vera
Acta. Med. Scand., 1961, 169, 213

22 - MINOT G.R., MURPHY W.P.
Treatment of pernicious anaemia by a special diet
J. Amer. Med. Ass., 1926, 87, 470

23 - PLATT R.
Brit. Med. J., 1932, 1, 750

24 - REISNER E.H., WEINER L.
Blood, 1953, 8, 81

25 - ROBINSON C.E.
Polycythaemia rubra vera and percicious anaemia occuring in one patient
Med. Servs. J. Can., 1959, 15, 314

26 - SKOUBY P.A.
The occurence of pernicious anaemia and polycythaemia in the same patient
Acta. Med. Scand., 1952, 141, 244

27 - TURPIN F., LEJEUNE F., LORTHOLARY P., HOLLER A.
Maladie de Vaquez masquée par une anémie de Biermer
Sem. Hôp. Paris, 1973, 49, 3463-3466

28 - VANNOTTI A.
Polycythémie et anémie pseudo-pernicieuse
Revue Med. Suisse Romande, 1952, 72, 664-670

29 - WELLINGTON M.S., WHITCOMB J.F.
Association of cyano-cobalamin deficiency with myeloproliferative states : report of three cases
Amer. J. Med. Sci., 1960, 239, 750-758

30 - WINTERNITZ M.C.
Tuberculosis of the spleen
Arch. Intern. Med., 1912, 9, 680

31 - WINTROBE M.M.
Clinical Hematology, 4 th ed. by Lea and Fibiger (Philadelphia), 1956, 814

32 - ZAROFONETIS C.J.D., OVERMAN R.L., MOLTHAN L.
Unique sequence of pernicious anemia, polycythaemia and acute leukemia
Blood, 1957, 12, 1011